

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doptelet 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje avatrombopagum 20 mg ve formě avatrombopagi maleas.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 120,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle žlutá kulatá bikonvexní potahovaná 7,6 mm tableta s vyraženým označením „AVA“ na jedné straně a „20“ na druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doptelet je indikován k léčbě těžké trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří mají postoupit invazivní zákrok.

Doptelet je indikován k léčbě primární chronické imunitní trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní na jiné typy léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba má být zahájena a dále prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění. Doptelet se má užívat ve stejnou denní dobu (např. ráno nebo večer) s jídlem, a to i při dávkování méně často než jednou denně.

Chronické onemocnění jater

Před zahájením léčby přípravkem Doptelet a v den zákroku je třeba provést vyšetření počtu trombocytů, aby u populací pacientů uvedených v bodech 4.4 a 4.5 bylo zajištěno odpovídající zvýšení počtu trombocytů a nikoli jejich nečekaně vysoký nárůst.

Doporučená denní dávka avatrombopagu závisí na počtu trombocytů pacienta (viz tabulka 1). Podávání přípravku by mělo být zahájeno 10 až 13 dní před plánovaným zákrokem. Pacient by měl zákrok podstoupit 5 až 8 dní po poslední dávce avatrombopagu.

Tabulka 1: Doporučené denní dávkování avatrombopagu

Počet trombocytů ($\times 10^9/l$)	Jednodenní dávka	Doba podávání
< 40	60 mg (tři 20 mg tablety)	5 dnů
≥ 40 až < 50	40 mg (dvě 20 mg tablety)	5 dnů

Doba trvání léčby

Vzhledem k omezenému množství informací by se avatrombopag neměl užívat déle než 5 dní.

Vynechání dávky

Pokud pacient některou dávku vynechá, měl by ji užít, jakmile si na ni vzpomene. Nesmí užít dvě dávky současně, aby vynechanou dávku nahradil. Příští dávku by měl pacient užít další den v obvyklou dobu.

Chronická imunitní trombocytopenie

Ke snížení rizika krvácení je třeba použít nejnižší dávku přípravku Doptelet nutnou k dosažení a udržení počtu trombocytů v hodnotě $\geq 50 \times 10^9/l$ podle potřeby. Avatrombopag se nemá používat k normalizaci počtu trombocytů. V klinických studiích se počet trombocytů obecně zvýšil během 1 týdne po zahájení léčby avatrombopagem a snížil se během 1 až 2 týdnů po ukončení léčby.

Režim úvodní dávky

Doporučená zahajovací dávka přípravku Doptelet je 20 mg (1 tableta) jednou denně s jídlem.

Monitorování a úprava dávky

Po zahájení léčby je třeba nejméně jednou týdně provádět vyhodnocení počtu trombocytů, dokud nebude dosaženo stabilního počtu trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ a $\leq 150 \times 10^9/l$. Během prvních týdnů léčby je třeba u pacientů užívajících avatrombopag pouze jednou nebo dvakrát týdně provádět sledování počtu trombocytů dvakrát týdně. Rovněž po úpravě dávky v průběhu léčby je třeba hodnotu trombocytů sledovat dvakrát týdně.

Jelikož existuje případné riziko, že by během prvních týdnů léčby mohl počet trombocytů přesáhnout hodnotu $400 \times 10^9/l$, je třeba pozorně sledovat, zda se u pacientů nevyskytnou jakékoli známky nebo příznaky trombocytózy. Po dosažení stabilního počtu trombocytů je třeba zjišťovat jejich počet alespoň jednou měsíčně. Po vysazení avatrombopagu se má po dobu nejméně 4 týdnů počet trombocytů vyhodnocovat každý týden.

Úpravy dávky (viz tabulka 2 a 3) vychází z následného počtu trombocytů. Denní dávka 40 mg (2 tablety) se nemá překračovat.

Tabulka 2: Úpravy dávky avatrombopagu u pacientů s primární chronickou imunitní trombocytopenií

Počet trombocytů (x 10 ⁹ /l)	Úprava dávky nebo opatření
< 50 po nejméně 2 týdnech léčby avatrombopagem	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšit o <i>jednu úroveň dávky</i> podle tabulky 3. Počkat 2 týdny a pak vyhodnotit účinky tohoto režimu a případných následných úprav dávky.
> 150 a ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> Snížit o <i>jednu úroveň dávky</i> podle tabulky 3. Počkat 2 týdny a pak vyhodnotit účinky tohoto režimu a případných následných úprav dávky.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> Zastavit léčbu avatrombopagem. Zvýšit monitorování trombocytů na dvakrát týdně. Když je počet trombocytů nižší než 100 x 10⁹/l, snížit o <i>jednu úroveň dávky</i> podle tabulky 3 a znovu zahájit léčbu.
< 50 po 4 týdnech léčby avatrombopagem v dávce 40 mg jednou denně	<ul style="list-style-type: none"> Ukončit léčbu avatrombopagem.
> 250 po 2 týdnech léčby avatrombopagem v dávce 20 mg týdně	<ul style="list-style-type: none"> Ukončit léčbu avatrombopagem.

Tabulka 3: Úroveň dávky avatrombopagu pro titraci u pacientů s primární chronickou imunitní trombocytopenií

Dávka [‡]	Úroveň dávky
40 mg jednou denně	6
40 mg třikrát týdně A 20 mg po čtyři zbývající dny každého týdne	5
20 mg jednou denně*	4
20 mg třikrát týdně	3
20 mg dvakrát týdně NEBO 40 mg jednou týdně	2
20 mg jednou týdně	1

*Úvodní režim dávkování pro všechny pacienty s výjimkou těch, kteří užívají *středně silné nebo silné duální induktory* nebo *středně silné nebo silné duální inhibitory* CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo samotné CYP2C9.

[‡] Pacienti, kteří užívají avatrombopag méně často než jednou denně, mají každý týden užívat léky konzistentním způsobem.

3. úroveň dávky: tři nenavazující dny v týdnu, např. pondělí, středa a pátek
2. úroveň dávky: dva nenavazující dny v týdnu, např. pondělí a pátek
1. úroveň dávky: každý týden ve stejný den, např. pondělí

V případě vynechání dávky mají pacienti užít vynechanou dávku avatrombopagu, jakmile si vzpomenou. Pacienti nemají užívat dvě dávky najednou, aby nahradili vynechanou dávku, a další dávku mají užít podle aktuálního režimu.

Avatrombopag lze podávat současně s dalšími léčivými přípravky k léčbě ITP. Při kombinaci avatrombopagu s jinými léčivými přípravky k léčbě primární ITP se má sledovat počet trombocytů, aby se jeho hodnota nedostala mimo doporučené rozmezí a pro stanovení, zda má být dávka kteréhokoli z léků snížena.

Ukončení léčby

Podávání avatrombopagu se má ukončit, pokud se počet trombocytů po 4 týdnech dávkování při maximální dávce 40 mg jednou denně nezvýší na $\geq 50 \times 10^9/l$. Podávání přípravku Doptelet se má ukončit, pokud je počet trombocytů po 2 týdnech dávkování při dávce 20 mg jednou týdně vyšší než $250 \times 10^9/l$.

Doporučené dávkování se souběžně podávanými středně silnými nebo silnými duálními induktory nebo inhibitory CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo se samotnými CYP2C9 u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií

Doporučené zahajovací dávky avatrombopagu u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií, kterým jsou souběžně podávány další léky, jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4: Doporučená zahajovací dávka avatrombopagu u pacientů s primární chronickou imunitní trombocytopenií na základě souběžně podávaných léků

Souběžně podávané léky	Doporučená zahajovací dávka
Středně silné nebo silné duální inhibitory CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo samotné CYP2C9 (např. flukonazol)	20 mg (1 tableta) třikrát týdně
Středně silné nebo silné duální induktory CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo samotné CYP2C9 (např. rifampicin, enzalutamid)	40 mg (2 tablety) jednou denně

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Avatrombopag není vylučován ledvinami, a proto u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyl avatrombopag hodnocen (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha) není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha, skóre MELD > 24) nebyla z důvodu omezeného množství dostupných údajů bezpečnost a účinnost avatrombopagu stanovena (viz bod 4.4). U těchto pacientů se nepředpokládá žádná úprava dávky. Léčba avatrombopagem by u pacientů s těžkou poruchou funkce jater měla být zahájena jen tehdy, pokud očekávaný přínos převáží očekávaná rizika (viz body 4.4 a 5.2).

Souběžná onemocnění

Vzhledem k omezeným nebo žádným dostupným informacím nebyla bezpečnost a účinnost avatrombopagu u dospělých pacientů s chronickou ITP a virem lidské imunodeficience (HIV), virem hepatitidy C (HCV) nebo u subjektů se známým systémovým lupus erythematoses, akutní hepatitidou, aktivní chronickou hepatitidou, cirhózou, lymfoproliferativním onemocněním, myeloproliferativními poruchami, leukemií, myelodysplasií (MDS), souběžným maligním onemocněním a významným kardiovaskulárním onemocněním (např. kongestivní srdeční selhání stupně III/IV, fibrilace síní, stav po bypassu koronárních tepen nebo zavedení stentu) stanovena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost avatrombopagu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Polymorfismy ztráty funkce CYP2C9

Expozice avatrombopagu se může zvýšit u pacientů s polymorfismy ztráty funkce CYP2C9*2 a CYP2C9*3. Zdraví jedinci (n=2), kteří byli homozygotní pro tyto mutace (slabí metabolizátoři), měli přibližně dvakrát vyšší expozici ve srovnání s jedinci s divokým typem CYP2C9.

Způsob podání

Přípravek Doptelet je určen k perorálnímu podání a tablety by se měly užívat s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na avatrombopag nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trombotické/tromboembolické příhody

Je známo, že u pacientů s chronickým onemocněním jater hrozí zvýšené riziko tromboembolických příhod. U pacientů s chronickým onemocněním jater, jejichž počet trombocytů $> 200 \times 10^9/l$ a kterým je podáván agonista trombopoetinového receptoru, byla se zvýšenou frekvencí hlášena trombóza portální žíly (viz bod 4.8). U pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií se vyskytly tromboembolické příhody (arteriální nebo venózní) u 7 % (9/128) pacientů užívajících avatrombopag (viz bod 4.8).

Doptelet nebyl hodnocen u pacientů s předchozími tromboembolickými příhodami. Při podávání přípravku Doptelet pacientům se známými rizikovými faktory pro vznik tromboembolických příhod, včetně dědičných protrombotických stavů (Leidenská mutace faktoru V, protrombin 20210A, deficit antitrombinu nebo deficit proteinu C nebo S), avšak nejen jich, pacientům pokročilého věku, pacientům, kteří jsou dlouhodobě imobilizováni, mají malignity, užívají antikoncepci a hormonální substituční léčbu, prodělali operaci/trauma, jsou obézní a kouří, je třeba zvážit potenciální zvýšené riziko trombózy. Doptelet by se neměl podávat pacientům s chronickým onemocněním jater nebo chronickou imunitní trombocytopenií ve snaze o normalizaci počtu trombocytů.

Prodloužení QTc intervalu při souběžné léčbě

Při expozicích podobných těm, jichž bylo dosaženo při dávkách 40 mg a 60 mg, neprodloužil Doptelet QT interval v klinicky relevantním rozsahu. Na základě analýzy údajů ze sdružených klinických hodnocení u pacientů s chronickým onemocněním jater se průměrné prodloužení QTc > 20 ms při režimu s nejvyšším doporučeným terapeutickým dávkováním nepředpokládá. Při současném podávání přípravku Doptelet se středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9 nebo se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C9 je však nutná opatrnost, protože tyto léky mohou zvyšovat expozici avatrombopagu. Opatrnost je také nutná u pacientů s polymorfismem ztráty funkce CYP2C9, protože tyto polymorfismy mohou zvyšovat expozici avatrombopagu.

Opětovný výskyt trombocytopenie a krvácení po ukončení léčby u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií

Po ukončení léčby avatrombopagem se u pacientů s ITP trombocytopenie pravděpodobně znovu objeví. Po ukončení léčby avatrombopagem se u většiny pacientů počet trombocytů vrátí na výchozí hodnoty během 2 týdnů, což zvyšuje riziko krvácení a v některých případech to může vést ke krvácení. Pokud se léčba avatrombopagem za současného podávání antikoagulancií nebo protidestičkových látek přeruší, existuje zvýšené riziko krvácení. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na snížení počtu trombocytů a po přerušení léčby avatrombopagem léčení tak, aby se zabránilo krvácení. Doporučuje se, aby byla v případě přerušení léčby avatrombopagem léčba ITP znovu zahájena, a to podle stávajících pokynů pro léčbu. Další lékařská péče může zahrnovat ukončení léčby antikoagulancii a/nebo protidestičkové léčby, zrušení antikoagulační léčby nebo podpůrné podávání trombocytů.

Zmnožený retikulín v kostní dřeni

Předpokládá se, že zmnožený retikulín v kostní dřeni je výsledkem stimulace trombopoetinového (TPO) receptoru; to vede ke zvýšenému počtu megakaryocytů v kostní dřeni, které mohou následně uvolňovat cytokiny. Na zmnožený retikulín mohou poukazovat morfologické změny v buňkách periferní krve a lze jej zjistit biopsií kostní dřene. Proto se před léčbou a během léčby

avatrombopagem doporučuje vyšetření buněčných morfologických abnormalit pomocí nátěru periferní krve a kompletního krevního obrazu.

Pokud je u pacientů pozorována ztráta účinnosti a abnormální nátěr periferní krve, má být podávání avatrombopagu přerušeno, provedeno fyzikální vyšetření a zvážena biopsie kostní dřeně s vhodným barvením na retikulín. Je-li to možné, má být provedeno srovnání s předchozí biopsií kostní dřeně. Pokud je účinnost zachována a u pacientů je pozorován abnormální nátěr periferní krve, má lékař postupovat na základě relevantního klinického úsudku, včetně zvážení biopsie kostní dřeně, a má znovu posoudit poměr přínosu a rizika avatrombopagu a alternativních možností léčby ITP.

Progrese stávajícího myelodysplastického syndromu (MDS)

Účinnost a bezpečnost přípravku Doptelet nebyla stanovena při léčbě trombocytopenie způsobené MDS. Doptelet se nemá používat k léčbě trombocytopenie způsobené MDS mimo rámec klinických studií.

Existuje teoretická obava, že agonisté trombopoetinového receptoru (TPO-R) mohou stimulovat progresi stávajících hematologických malignit, jako je MDS. Agonisté TPO-R jsou růstové faktory, které vedou k expanzi trombopoetických progenitorových buněk, diferenciaci a produkci trombocytů. TPO-R je převážně exprimován na povrchu buněk myeloidní linie. U agonistů TPO-R existuje obava, že mohou stimulovat progresi stávajících hematopoetických malignit, jako je MDS.

Diagnóza ITP u dospělých a starších pacientů má být potvrzena vyloučením jiných klinických stavů vyskytujících se s trombocytopenií; zejména je třeba vyloučit diagnózu MDS. V průběhu onemocnění a léčby je třeba zvážit provedení aspirace kostní dřeně a biopsie, zejména u pacientů starších 60 let, u pacientů se systémovými příznaky nebo abnormálními příznaky, jako je zvýšená hladina blastů v periferní krvi.

Těžká porucha funkce jater

K dispozici je omezené množství informací o použití avatrombopagu u pacientů s těžkou (třída C podle Child-Pugha, skóre MELD > 24) poruchou funkce jater. Těmto pacientům by měl být avatrombopag podáván jen tehdy, pokud očekávaný přínos převáží očekávaná rizika (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba v souladu s klinickou praxí pečlivě sledovat počáteční příznaky zhoršení nebo nového nástupu hepatální encefalopatie, ascites a tendence k trombotickým či krvácivým příhodám monitorováním testů jaterních funkcí, testů hodnotících stav srážlivosti a v případě potřeby zobrazením portálního řečiště.

Pacienti s onemocněním jater třídy C podle Child-Pugha, kteří užívají avatrombopag před invazivním zákrokem, by měli být vyšetřeni v den zákroku, zda u nich nedošlo k neočekávaně vysokému nárůstu počtu trombocytů.

Použití u pacientů s chronickým onemocněním jater podstupujících invazivní zákrok

Cílem léčby přípravkem Doptelet je zvýšení počtu trombocytů. I když je pravděpodobné, že profil rizik a přínosů u zákroků, které nebyly do klinických studií přímo zahrnuty, je srovnatelný, u větších operací, jako je laparotomie, torakotomie, operace otevřeného srdce, kraniotomie nebo excize orgánů, nebyla účinnost a bezpečnost avatrombopagu stanovena.

Opakovaná léčba pacientů s chronickým onemocněním jater podstupujících invazivní zákrok

K dispozici je omezené množství informací o použití avatrombopagu u pacientů, kteří byli avatrombopagem již léčeni.

Současné podávání s interferonovými přípravky

O interferonových přípravcích je známo, že snižují počet trombocytů, a tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při současném podávání avatrombopagu s interferonovými přípravky.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory P-gp

Současné užívání avatrombopagu s inhibitory P-gp vedlo ke změnám v expozici, které nebyly klinicky významné. Není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9

Současné užívání avatrombopagu se středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. flukonazol) zvyšuje expozici avatrombopagu. Očekává se, že současné použití avatrombopagu se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C9 zvýší expozici avatrombopagu.

Chronické onemocnění jater

Nepředpokládá se, že zvýšená expozice avatrombopagu v důsledku 5denní léčby má klinicky významný účinek na počet trombocytů a není doporučena žádná úprava dávkování. Tito pacienti by však měli být v den zákroku vyšetřeni, zda u nich nedošlo k neočekávaně vysokému nárůstu počtu trombocytů (viz body 4.2 a 5.2).

Chronická imunitní trombocytopenie

Při současném použití se středně silným nebo silným duálním inhibitorem CYP2C9 a CYP3A4/5 je třeba zahajovací dávku avatrombopagu snížit (viz tabulka 4 a bod 4.2). Snížení úvodní dávky má být také zvaženo u pacientů, kteří dostávají středně silný nebo silný inhibitor CYP2C9.

U pacientů, kteří zahajují léčbu středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C9 během užívání avatrombopagu, je třeba sledovat počet trombocytů a dávku avatrombopagu podle potřeby upravit (viz tabulka 2, tabulka 3 a bod 4.2).

Induktory CYP3A4/5 a CYP2C9

Současné užívání středně silných nebo silných duálních induktorů CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. rifampicin, enzalutamid) snižuje expozici avatrombopagu a může vést ke snížení účinku na počet trombocytů. Očekává se, že současné použití avatrombopagu se středně silnými nebo silnými induktory CYP2C9 sníží expozici avatrombopagu.

Chronické onemocnění jater

Neočekává se, že snížení expozice avatrombopagu bude mít v důsledku léčby trvající 5 dní klinicky významný účinek na počet krevních destiček. Úprava dávky se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Chronická imunitní trombocytopenie

Při současném použití se středně silným nebo silným duálním induktorem CYP2C9 a CYP3A4/5 je třeba doporučenou zahajovací dávku přípravku Doptelet zvýšit (viz tabulka 4 a bod 4.2). Zvýšení úvodní dávky má být také zváženo u pacientů, kteří dostávají středně silný nebo silný induktor CYP2C9.

U pacientů, kteří zahajují léčbu středně silnými nebo silnými duálními induktory CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo středně silnými nebo silnými induktory CYP2C9 během užívání avatrombopagu, je třeba sledovat počet trombocytů a dávku avatrombopagu podle potřeby upravit (viz tabulka 2, tabulka 3 a bod 4.2).

Léčivé přípravky k léčbě ITP

Léčivé přípravky používané v klinických hodnoceních při léčbě ITP v kombinaci s avatrombopagem zahrnovaly kortikosteroidy, danazol, dapson a intravenózně podávaný imunoglobulin (IVIg). Při kombinaci avatrombopagu s jinými léčivými přípravky k léčbě ITP se má sledovat počet trombocytů, aby se jeho hodnota nedostala mimo doporučené rozmezí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání avatrombopagu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku Doptelet se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti avatrombopagu v mateřském mléce, o jeho účincích na kojené dítě ani účincích na tvorbu mléka. Není známo, zda se avatrombopag nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Avatrombopag byl přítomen v mléce kojících potkanů, viz bod 5.3. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Doptelet.

Fertilita

Vliv avatrombopagu na plodnost u člověka nebyl prokázán a riziko nelze vyloučit. Ve studiích na zvířatech neměl avatrombopag žádný účinek na samčí ani samičí plodnost nebo na ranou embryogenezi u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Doptelet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Chronické onemocnění jater

Bezpečnost avatrombopagu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích, ADAPT-1 a ADAPT-2, ve kterých byl 430 pacientům s chronickým onemocněním jater a trombocytopenií podáván buď avatrombopag (n = 274) nebo placebo (n = 156) a bylo provedeno jedno hodnocení bezpečnosti po podání dávky.

Chronická imunitní trombocytopenie

Bezpečnost avatrombopagu byla hodnocena ve třech kontrolovaných hodnoceních a jednom nekontrolovaném hodnocení, do kterých bylo zařazeno 161 pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií. Souhrnné údaje o bezpečnosti z těchto čtyř hodnocení zahrnují 128 pacientů, kteří byli vystaveni avatrombopagu s průměrnou dobou expozice 29 týdnů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle preferovaných termínů, tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Studijní populace s chronickým onemocněním jater

Třída orgánových systémů (Terminologie MedDRA*)	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Cévní poruchy		Trombóza portální žíly	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest kosti, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únavy	Pyrexie	

* Slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti (MedDRA) verze 19.1.

Studijní populace s chronickou primární imunitní trombocytopenií

Třída orgánových systémů Terminologie MedDRA*	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Furunkl, septická tromboflebitida, infekce horních cest dýchacích
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Myelofibróza
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie, anémie, splenomegalie
	Méně časté	Leukocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperlipidemie, snížená chuť k jídlu
	Méně časté	Dehydratace, hypertriglyceridemie, zvýšená chuť k jídlu, deficit železa
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Výkyvy nálady
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať, diskomfort v hlavě, migréna, parestezie
	Méně časté	Cévní mozková příhoda, kognitivní porucha, dysgeuzie, hypestezie, sensorická porucha, tranzitorní ischemická ataka
Poruchy oka	Méně časté	Abnormální pocity v oku, podráždění oka, oční pruritus, otok oka, zvýšená tvorba slz, oční diskomfort, fotofobie, okluze retinální arterie, rozmazané vidění, porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Bolest ucha, hyperakuze

Třída orgánových systémů Terminologie MedDRA*	Frekvence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Méně časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
	Méně časté	Hluboká žilní trombóza, trombóza jugulární žíly, vazokonstrikce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Epistaxe, dyspnoe
	Méně časté	Hemoptýza, nosní kongesce, plicní embolie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, průjem, zvracení, bolest horní části břicha, flatulence
	Méně časté	Abdominální diskomfort, abdominální distenze, bolest dolní části břicha, anorektální varixy, zácpa, eruktace, gastroezofageální refluxní choroba, glosodynie, hemoroidy, orální parestezie, zduřelý jazyk, porucha jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Trombóza portální žíly
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, akné, petechie, pruritus
	Méně časté	Alopecie, suchá kůže, ekchymóza, hyperhidróza, porucha pigmentace, pruritická vyrážka, krvácení kůže, podráždění kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie, bolest zad, bolest končetin, myalgie, muskuloskeletální bolest
	Méně časté	Artropatie, diskomfort končetiny, svalové spasmy, svalová slabost, muskuloskeletální bolest hrudníku
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Menoragie, bolest bradavky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
	Časté	Astenie
	Méně časté	Hrudní diskomfort, hlad, bolest, periferní otok
Vyšetření	Časté	Glykemie zvýšená, počet trombocytů zvýšený, glykemie snižená, krevní triglyceridy zvýšené, laktátdehydrogenáza v krvi zvýšená, počet trombocytů snižený, alaninaminotransferáza zvýšená, gastrin v krvi zvýšený
	Méně časté	Aspartátaminotransferáza zvýšená, krevní tlak zvýšený, nepravidelná srdeční frekvence, jaterní enzymy zvýšené

* Slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti (MedDRA) verze 19.1.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tromboembolické příhody

V klinických studiích ADAPT-1 a ADAPT-2 u pacientů s trombocytopenií a chronickým onemocněním jater se vyskytla jedna příhoda trombózy portální žíly v důsledku léčby u pacienta (n = 1/430), která byla hlášena 14 dní po skončení léčby přípravkem Doptelet. Tento nežádoucí účinek byl vyhodnocen jako nezávažný.

Ve čtyřech sdružených klinických hodnoceních u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií byly tromboembolické příhody pozorovány u 7 % (9/128) pacientů. Jedinou tromboembolickou příhodou, která se vyskytla u více než 1 pacienta, byla cévní mozková příhoda, která se vyskytla u 1,6 % (2/128) pacientů.

Trombocytopenie po přerušení léčby u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií

Ve 4 sdružených klinických hodnoceních u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií bylo po přerušení léčby pozorováno přechodné snížení počtu trombocytů na hladinu nižší než výchozí hodnota u 8,6 % (11/128) pacientů léčených avatrombopagem.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce zahrnující pruritus, vyrážku nebo otok obličeje a jazyka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné konkrétní antidotum pro předávkování avatrombopagem. Pokud by došlo k předávkování nebo podezření na ně, je třeba podávání přípravku Doptelet ukončit a pečlivě sledovat počet trombocytů, protože avatrombopag zvyšuje počet trombocytů v závislosti na dávce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika, jiná systémová hemostatika, ATC kód: B02BX08

Mechanismus účinku

Avatrombopag je perorálně účinný malomolekulární agonista trombopoetinového receptoru (TPO), který stimuluje proliferaci a diferenciaci megakaryocytů ze zárodečných buněk kostní dřeně, což vede ke zvýšené produkci trombocytů. Avatrombopag si s TPO nekonkuruje ve vazbě na receptor TPO a s TPO má aditivní vliv na tvorbu trombocytů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie u chronického onemocnění jater

Účinnost a bezpečnost avatrombopagu při léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater a počtem trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, kteří měli podstoupit chirurgický zákrok, byla hodnocena ve 2 identicky navržených multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 (ADAPT-1 a ADAPT-2). V každé studii byli pacienti zařazeni v závislosti na výchozím počtu trombocytů buď do kohorty s nízkým výchozím počtem trombocytů ($< 40 \times 10^9/l$), nebo do kohorty s vysokým výchozím počtem trombocytů (≥ 40 až $< 50 \times 10^9/l$). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 buď do skupiny s avatrombopagem nebo do skupiny s placebem.

Pacienti v kohortě s nízkým výchozím počtem trombocytů dostávali 60 mg avatrombopagu nebo odpovídající dávku placeba jednou denně po dobu 5 dní a pacienti v kohortě s vysokým výchozím počtem trombocytů dostávali 40 mg nebo odpovídající dávku placeba jednou denně po dobu 5 dní. U vhodných pacientů byl naplánován chirurgický zákrok (zákroky s nízkým rizikem krvácení, jako je endoskopie a kolonoskopie (60,8 %), se středním rizikem krvácení, jako je biopsie jater a chemoembolizace z důvodu HCC (17,2 %), nebo s vysokým rizikem krvácení, jako jsou

stomatologické zákroky a radiofrekvenční ablace (22,1 %) 5 až 8 dní po poslední dávce léčby. Populace pacientů byly v kohortách s nízkým i vysokým výchozím počtem trombocytů podobné a sestávaly z 66 % mužů a 35 % žen, medián věku činil 58 let a zastoupeno bylo 61 % bělochů, 34 % Asiátů a 3 % černochů. Celkem 24,8 % pacientů bylo ≥ 65 let, 4,6 % ≥ 75 let, a pouze 1 pacient (0,2 %) ≥ 85 let. Skóre MELD pacientů se pohybovalo v rozmezí od < 10 (37,5 %), 10 až 14 (46,3 %) a od > 14 do < 24 (16,2 %) a zastoupeni byli pacienti s CTP třídy A (56,4 %), třídy B (38,1 %) a třídy C (5,6 %).

Ve studii ADAPT-1 bylo randomizováno celkem 231 pacientů, a to 149 pacientů do léčebné skupiny s avatrombopagem a 82 pacientů do léčebné skupiny s placebem. V kohortě s nízkým výchozím počtem trombocytů činil průměrný výchozí počet trombocytů ve skupině léčené avatrombopagem $31,1 \times 10^9/l$ a ve skupině léčené placebem $30,7 \times 10^9/l$. V kohortě s vysokým výchozím počtem trombocytů činil průměrný výchozí počet trombocytů ve skupině léčené avatrombopagem $44,3 \times 10^9/l$ a ve skupině léčené placebem $44,9 \times 10^9/l$.

Ve studii ADAPT-2 bylo randomizováno celkem 204 pacientů, a to 128 pacientů do léčebné skupiny s avatrombopagem a 76 pacientů do léčebné skupiny s placebem. V kohortě s nízkým výchozím počtem trombocytů činil průměrný výchozí počet trombocytů ve skupině léčené avatrombopagem $32,7 \times 10^9/l$ a ve skupině léčené placebem $32,5 \times 10^9/l$. V kohortě s vysokým výchozím počtem trombocytů činil průměrný výchozí počet trombocytů ve skupině léčené avatrombopagem $44,3 \times 10^9/l$ a ve skupině léčené placebem $44,5 \times 10^9/l$.

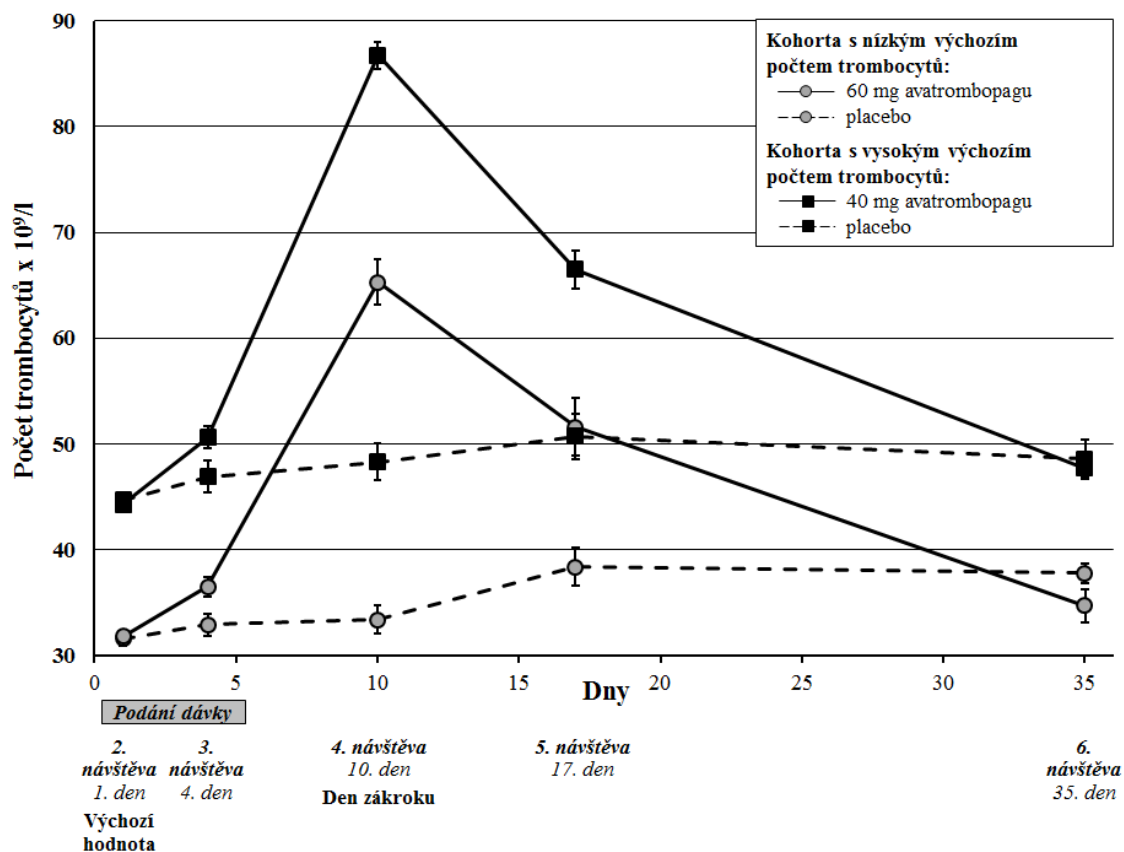
Respondenti byli definováni jako pacienti, u kterých po randomizaci a až 7 dní po plánovaném zákroku nebylo nutné provádět transfuzi trombocytů ani žádný záchranný zákrok z důvodu krvácení. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti podle kohort s výchozím počtem trombocytů a léčebných skupin – ADAPT-1 a ADAPT-2

Kohorta s nízkým výchozím počtem trombocytů (< 40 x 10⁹/l)				
Kategorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Podíl subjektů, u kterých nebyla nutná transfuze trombocytů ani záchranný zákrok z důvodu krvácení.				
Respondenti <i>95 % CI^a</i>	23 % (11, 35)	66 % (56, 75)	35 % (21, 49)	69 % (58, 79)
Hodnota p^b	< 0,0001		0,0006	
Podíl subjektů, u nichž počet trombocytů v den zákroku dosáhl hodnoty ≥ 50 × 10⁹/l				
Respondenti <i>95 % CI^a</i>	4 % (0, 10)	69 % (59, 79)	7 % (0, 15)	67 % (56, 78)
Hodnota p^b	< 0,0001		< 0,0001	
Změna počtu trombocytů od vstupního vyšetření do dne zákroku				
Průměrná hodnota (SD) x 10⁹/l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Medián x 10⁹/l	0,5	28,3	0,5	28,0
Hodnota p^c	< 0,0001		< 0,0001	
Vysoký výchozí počet trombocytů (≥ 40 až < 50 x 10⁹/l)				
Kategorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Podíl subjektů, u kterých nebyla nutná transfuze trombocytů ani záchranný zákrok z důvodu krvácení.				
Respondenti <i>95 % CI^a</i>	38 % (22, 55)	88 % (80, 96)	33 % (17, 49)	88 % (80, 96)
Hodnota p^b	< 0,0001		< 0,0001	
Podíl subjektů, u nichž počet trombocytů v den zákroku dosáhl hodnoty ≥ 50 × 10⁹/l				
Respondenti <i>95 % CI^a</i>	21 % (7, 34)	88 % (80, 96)	39 % (23, 56)	93 % (87, 100)
Hodnota p^b	< 0,0001		< 0,0001	
Změna počtu trombocytů od vstupního vyšetření do dne zákroku				
Průměrná hodnota (SD) x 10⁹/l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Medián x 10⁹/l	0,0	33,0	3,3	41,3
Hodnota p^c	< 0,0001		< 0,0001	
<p>a Oboustranný 95 % interval spolehlivosti na základě normální aproximace. b Cochran-Mantel-Haenszel test. c Wilcoxonův dvouvýběrový test.</p>				

V obou skupinách léčených avatrombopagem bylo pozorováno naměřené zvýšení počtu trombocytů v průběhu času, které začalo 4. den po podání dávky, kulminovalo 10. až 13. den a pak se vrátilo k téměř výchozím hodnotám 35. den (obrázek 1); průměrný počet trombocytů zůstal 17. den (5. návštěva) vyšší nebo roven $50 \times 10^9/l$.

Obrázek 1: Průměrný počet trombocytů (+/- směrodatná chyba) podle dnů od zahájení podávání dávky, podle kohort s výchozím počtem trombocytů a podle léčebných skupin - souhrn ze studií ADAPT-1 a ADAPT-2



Účinnost avatrombopagu byla v různých podskupinách studované souhrnné populace fáze 3 (ADAPT-1 a ADAPT-2) podobná. Podíl subjektů, u kterých nebyla nutná transfuze trombocytů ani záchranný zákrok z důvodu krvácení, byl v různých podskupinách podobný.

Studie u chronické imunitní trombocytopenie

Účinnost přípravku Doptelet u dospělých pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií byla hodnocena v multicentrickém, randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení fáze 3 (studie 302). Pacienti dříve podstoupili jednu nebo více předchozích terapií chronické imunitní trombocytopenie a při screeningu a ve výchozím stavu měli průměrný počet trombocytů $< 30 \times 10^9/l$. Pacienti byli centrálně stratifikováni podle stavu splenektomie, výchozího počtu trombocytů (≤ 15 nebo $> 15 \times 10^9/l$) a souběžného použití léků k léčbě chronické imunitní trombocytopenie, a poté byli randomizováni (2:1) buď k podávání avatrombopagu nebo placebo po dobu 6 měsíců. Pacienti dostávali zahajovací dávku 20 mg jednou denně, přičemž dávky byly následně titrovány na základě odpovědi trombocytů.

Kromě toho mohli pacienti postupně vysadit současně užívané léčivé přípravky k léčbě ITP a podstoupit záchrannou léčbu podle místních standardů péče. Více než polovina všech pacientů v každé léčebné skupině absolvovala ≥ 3 předchozí kurzy léčby ITP a 29 % pacientů na placebo a 34 % pacientů na avatrombopagu podstoupilo předchozí splenektomii.

Randomizováno bylo čtyřicet devět pacientů, 32 k podávání avatrombopagu a 17 k podávání placeba, s podobným průměrným (SD) výchozím počtem trombocytů ve 2 léčebných skupinách (14,1 [8,6] x 10⁹/l ve skupině s avatrombopagem a 12,7 [7,8] x 10⁹/l ve skupině s placebem). Medián věku byl 44 let, 63 % byly ženy a 94 % byli běloši, 4 % Asiaté a 2 % černoši. Celkem 8,2 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a žádný pacient nebyl ve věku ≥ 75 let. Medián doby expozice byl 26 týdnů u pacientů léčených avatrombopagem a 6 týdnů u pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Primárním parametrem účinnosti v tomto hodnocení byl kumulativní počet týdnů, během nichž byl v průběhu 6 měsíčního léčebného období při absenci záchranné léčby počet trombocytů ≥ 50 x 10⁹/l. Pacienti léčení avatrombopagem si při absenci záchranné léčby udrželi počet trombocytů v hodnotě ≥ 50 x 10⁹/l po delší dobu než ti, kteří dostávali placebo (medián 12,4 [0, 25] vs. 0 [0, 2] týdnů, p < 0,0001) (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Kumulativní počet týdnů odpovědi trombocytů – studie 302

Primární parametr účinnosti	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Kumulativní počet týdnů s odpovědí trombocytů*		
Průměr (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Medián	12,4	0,0
Min., max.	0, 25	0, 2
p-hodnota dle Wilcoxonova testu pro dva nezávislé výběry (rank sum test)	< 0,0001	

*Kumulativní počet týdnů odpovědi trombocytů je definován jako celkový počet týdnů, ve kterých byl během 6 měsíců léčby při absenci záchranné léčby počet trombocytů ≥ 50 x 10⁹/l.

Kromě toho byl podíl pacientů ve skupině s avatrombopagem s počtem trombocytů ≥ 50 x 10⁹/l v den 8 větší v porovnání se skupinou s placebem (21/32; 66 % vs. 0/17; 0,0 %, v uvedeném pořadí; 95 % CI (47, 86); p < 0,0001). Ačkoli na začátku léčby dostávalo souběžně léky na ITP několik subjektů, k omezení používání souběžně podávaných léků na ITP došlo u většího podílu pacientů ve skupině s avatrombopagem než ve skupině s placebem (5/15; 33 % vs. 0/7; 0,0 %, 95 % CI (12, 62); p = 0,1348).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Doptelet u všech podskupin pediatrické populace s trombocytopenií jako sekundárním projevem onemocnění jater (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Profily plazmové koncentrace v čase po perorálním podání avatrombopagu se vyznačovaly krátkým zpožděním (0,5 – 0,75 hodin) s maximální expozicí 6 – 8 hodin po podání dávky. Ve farmakokinetické studii s více dávkami u zdravých dobrovolníků bylo dosaženo ustáleného stavu 5. den po zahájení podávání dávky. U zdravých subjektů byly provedeny otevřené randomizované zkřížené opakované klinické studie, které hodnotily účinky jídla s vysokým a nízkým obsahem tuku na biologickou dostupnost a farmakokinetickou variabilitu avatrombopagu. Podávání s kterýmkoli z těchto typů jídla nemělo žádné klinicky významné účinky na rychlost (C_{max}) nebo míru (AUC) expozice avatrombopagu. Avšak při podávání s jídlem došlo k výraznému snížení (přibližně o 50 %) interindividuální i intraindividuální variability AUC a C_{max} avatrombopagu (viz body 4.2 a 4.5).

Interakce s jídlem

Současné podávání avatrombopagu jak s jídlem s vysokým obsahem tuku, tak s jídlem s nízkým obsahem tuku nevedlo ke klinicky významným změnám rychlosti nebo míry absorpce avatrombopagu. Avšak podávání avatrombopagu jak s jídlem s vysokým obsahem tuku, tak s jídlem s nízkým obsahem

tuku snížilo interindividuální i intraindividuální farmakokinetickou variabilitu avatrombopagu asi o 50 %. Proto se doporučuje podávat avatrombopag s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Ze studií *in vitro* vyplývá, že avatrombopag se silně váže na proteiny lidské plazmy (> 96 %). Zdánlivý distribuční objem avatrombopagu u pacientů s trombocytopenií a chronickým onemocněním jater na základě populační farmakokinetické analýzy je přibližně 180 l a zdánlivý distribuční objem u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií je zhruba 235 l, což svědčí o rozsáhlé distribuci avatrombopagu.

Biotransformace

Oxidační metabolismus avatrombopagu je zprostředkován hlavně CYP2C9 a CYP3A4. Avatrombopag je substrátem transportu zprostředkovaného P-glykoproteinem (P-gp), avšak při současném podávání se silným inhibitorem P-gp se žádné klinicky významné rozdíly ve zvýšených počtech trombocytů nepředpokládají. Na základě studií *in vitro* se nečekává, že by některé jiné transportní proteiny (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 a OAT3) hrály významnou roli v dispoziici avatrombopagu.

Tabulka 7: Lékové interakce: Změny ve farmakokinetice avatrombopagu v přítomnosti současně podávaného léku

Současně podávaný lék*	Geometrický průměr [90 % CI] FK avatrombopagu s/bez současně podávaného léku (žádný účinek = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Silný inhibitor CYP3A		
itakonazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Středně silný inhibitor CYP3A a CYP2C9		
Flukonazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Středně silný induktor CYP2C9 a silný induktor CYP3A		
Rifampicin	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
Inhibitor P-gp		
Cyklosporin	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
Inhibitor P-gp a středně silný inhibitor CYP3A		
Verapamil	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* v ustáleném stavu, s výjimkou cyklosporinu, který byl podáván jako jedna dávka

Účinek avatrombopagu

Avatrombopag neinhibuje CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A, neindukuje CYP1A, CYP2B6, CYP2C a CYP3A a slabě indukuje CYP2C8 a CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag inhibuje organický aniontový transportér (OAT) 1 a 3 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), ale nikoli transportní polypeptid organických aniontů (OATP) 1B1 a 1B3 a organický kationtový transportér (OCT) 2 *in vitro*.

Účinek transportních proteinů

Avatrombopag je substrátem transportu zprostředkovaného P-glykoproteinem (P-gp) (viz tabulka 7). Avatrombopag není substrátem OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 a OAT3.

Eliminace

Hlavní cestou vylučování avatrombopagu je stolice. Po podání jedné 20 mg dávky avatrombopagu¹⁴C zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví bylo 88 % dávky zjištěno ve stolici a 6 % v moči. Z 88 % látky ve stolici související s léčivem bylo 77 % identifikováno jako původní léčivo (34 %) a jako 4-hydroxy metabolit (44 %). V plazmě žádné metabolity avatrombopagu zjištěny nebyly.

Průměrný plazmatický eliminační poločas (% CV) avatrombopagu činí přibližně 19 hodin (19 %). Průměrná (% CV) clearance avatrombopagu se odhaduje na 6,9 l/h (29 %).

Linearita

U avatrombopagu byla prokázána farmakokinetika závislá na dávce po podání jednorázové dávky od 10 mg (0,5násobek nejnižší schválené dávky) do 80 mg (1,3násobek nejvyšší doporučené dávky).

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Z populační farmakokinetické analýzy plazmatických koncentrací avatrombopagu z klinických studií u zdravých subjektů a pacientů s trombocytopenií způsobenou chronickým onemocněním jater nebo u zdravých subjektů a pacientů s ITP, která zahrnovala 11 % (84/787) a 4 % (24/577) populace studií ≥ 65 let (v uvedeném pořadí), vyplývá, že expozice avatrombopagu nejsou ovlivněny věkem (viz bod 4.2).

Rasové nebo etnické skupiny

Z populační farmakokinetické analýzy plazmatických koncentrací avatrombopagu z klinických studií u zdravých subjektů, pacientů s trombocytopenií způsobenou chronickým onemocněním jater a pacientů s ITP vyplývá, že expozice avatrombopagu byly u všech studovaných ras podobné.

Porucha funkce ledvin

Ve studiích u lidí bylo prokázáno, že vylučování ledvinami není hlavní cestou eliminace ani nezměněného avatrombopagu, ani jeho metabolitů. Na základě známého metabolického profilu avatrombopagu a skutečnosti, že pouze 6 % dávky se vylučuje močí, se má za to, že pravděpodobnost účinků poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku avatrombopagu je velmi nízká (viz body 4.2 a 4.8). Populační farmakokinetická analýza avatrombopagu u zdravých subjektů a subjektů s trombocytopenií způsobenou chronickým onemocněním jater ukázala podobné expozice u zdravých subjektů a subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min, podle Cockcroft-Gaultova vzorce).

Farmakokinetika a farmakodynamika avatrombopagu nebyly zkoumány u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min, podle Cockcroft-Gaultova vzorce), včetně pacientů vyžadujících hemodialýzu.

Porucha funkce jater

Populační farmakokinetická analýza hodnotila plazmatické expozice avatrombopagu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater podle klasifikace Modelu pro konečné stádium onemocnění jater (MELD) a klasifikace Child-Turcotte-Pugh. Mezi pacienty hodnocenými podle klasifikace Child-Turcotte-Pugh (rozmezí = 5 až 12) nebo MELD (rozmezí = 4 až 23) a zdravými subjekty nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl v expozicích avatrombopagu. Plazmatické expozice avatrombopagu v pivotních studiích fáze 3 byly srovnatelné u pacientů s chronickým onemocněním jater jako sekundárním projevem virové hepatitidy ($n = 242$), nealkoholické steatohepatitidy ($n = 45$) a poškození jater alkoholem ($n = 49$) a také srovnatelné s plazmatickými expozicemi u zdravých subjektů ($n = 391$). Vzhledem k omezenému množství dostupných údajů je třeba pacientům s onemocněním třídy C podle Child-Pugha podávat avatrombopag pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží očekávaná rizika.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Avatrombopag nestimuluje tvorbu trombocytů u myši, potkanů, opic ani psů z důvodu specifčnosti jedinečného receptoru TPO. Proto údaje z těchto studií u zvířat nepředstavují dokonalý model potenciálních nežádoucích účinků souvisejících se zvýšením počtu trombocytů způsobeným avatrombopagem u člověka.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Primární toxicita avatrombopagu v pivotních studiích po opakovaných dávkách byla zjištěna v žaludku při vysokých dávkách s přiměřenou bezpečnostní rezervou v porovnání s expozicemi při maximální doporučené dávce u člověka, tyto účinky byly reverzibilní i ve studiích chronické toxicity.

Karcinogeneze

Ve dvouletých studiích karcinogenity u myši a potkanů se při vysokých dávkách vyskytovaly v žaludku karcinomy žaludku (karcinoidy) z neuroendokrinních buněk (buňky podobné enterochromafinním buňkám, ECL buňky). Žaludeční karcinoidy byly považovány za důsledek dlouhotrvající hypergastrinémie pozorované ve studiích toxicity. Obecně se má za to, že žaludeční karcinoidy související s dlouhotrvající hypergastrinémií u hlodavců představují nízké riziko nebo význam pro člověka.

Avatrombopag nebyl mutagenní v (AMESOVĚ) testu bakteriální reverzní mutace *in vitro* a nebyl klastogenní v testu chromozomových aberací v lidských lymfocytech *in vitro* ani v analýze mikrojader kostní dřene potkanů *in vivo*.

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Ve čtyřtýdenních nebo delších studiích toxicity po opakovaných dávkách byly pozorovány žaludečních léze související s léčbou u myši, potkanů a u makaka jávského. U těchto druhů byl avatrombopag spojován s histopatologickými změnami sliznice fundu žláznatého žaludku vyznačujícími se degenerací glandulárního epitelu se snížením počtu zralých parietálních buněk. Tento účinek nebyl spojován se zánětlivou odezvou ani nebyl důkazem eroze nebo tvorby vředů. Závažnost žaludečních lézí byla závislá na dávce a délce podávání avatrombopagu a léze vykazovaly jasnou tendenci k reverzibilitě během období zotavení. Expozice (AUC) při dávkách, které nevykazovaly žádné žaludeční léze, byly u všech druhů 3- až 33krát vyšší než expozice u člověka při maximální dávce doporučené pro člověka (MRHD).

Reprodukční a vývojová toxicita

Avatrombopag neměl vliv na fertilitu ani časný embryonální vývoj u potkaních samců při expozicích 22krát vyšších nebo u potkaních samic při expozicích 114krát vyšších než hodnota AUC pozorovaná u pacientů při doporučené dávce 60 mg jednou denně.

Vylučování do mléka

Po perorálním podání radioaktivně značeného avatrombopagu byl avatrombopag přítomen v mléce kojících potkanů. Farmakokinetické parametry avatrombopagu v mléce byly podobné parametrům v plazmě s poměrem expozice radioaktivity související s avatrombopagem (mléko:plazma) 0,94.

Studie u juvenilních zvířat

V 10 týdenní toxikologické studii u juvenilních potkanů byl avatrombopag podáván v dávkách v rozmezí od 20 do 300 mg/kg/den. Při dávkách až 300 mg/kg/den nebyla zaznamenána žádná mortalita nebo klinické projevy související s hodnoceným přípravkem. V žaludku docházelo při dávkách 100 a 300 mg/kg/den k degeneraci závislé na dávce, regenerační hyperplazii a atrofii žláznatého epitelu; expozice dávce 100 mg/kg/den u samic potkanů byla 14krát vyšší než hodnota

AUC u pacientů při maximální doporučené dávce 60 mg jednou denně. U juvenilních samic potkanů nepůsobil avatrombopag žaludeční změny při expozicích odpovídajících 7násobku hodnoty AUC pozorované u pacientů při maximální doporučené dávce 60 mg jednou denně. V ledvinách samic byla při dávce 300 mg/kg/den pozorována také zvýšená incidence základní fokální mineralizace (expozice samic potkanů byla 50krát vyšší než expozice člověka vycházející z hodnoty AUC při denní dávce 60 mg).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokryсталická celulóza (E460(i))

Krosповidon typ B (E1202)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E1203)

Mastek (E553b)

Makrogol 3350 (E1521)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (hliníkový film laminovaný polyamidem a polyvinylchloridem s protlačovací hliníkovou a polyethylentereftalátovou fólií) obsahující buď 10 nebo 15 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje jeden blistr s 10 nebo 15 potahovanými tabletami nebo dva blistry s 15 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
Stockholm
112 51
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Doptelet 20 mg potahované tablety
avatrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje avatrombopagum 20 mg ve formě avatrombopagi maleas.

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu, další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
15 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Doptelet 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Doptelet 20 mg tablety
avatrombopagum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Doptelet 20 mg potahované tablety avatrombopagum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Doptelet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Doptelet užívat
3. Jak se přípravek Doptelet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Doptelet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Doptelet a k čemu se používá

Přípravek Doptelet obsahuje léčivou látku zvanou avatrombopag. Patří do skupiny léků zvaných agonisté trombopoetinového receptoru.

Doptelet se používá u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater k léčbě nízkého počtu krevních destiček (tzv. trombocytopenie) před provedením lékařského zákroku spojeného s rizikem krvácení.

Doptelet se používá k léčbě dospělých s nízkým počtem krevních destiček způsobeným primární chronickou imunitní trombocytopenií (ITP), když účinek předchází léčby ITP (jako jsou kortikosteroidy nebo imunoglobuliny) nebyl dostačující.

Doptelet působí tak, že pomáhá zvyšovat počet krevních destiček v krvi. Krevní destičky jsou krevní buňky, které napomáhají srážení krve a tak snižují nebo zabraňují krvácení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Doptelet užívat

Neužívejte přípravek Doptelet

- jestliže jste alergický(á) na avatrombopag nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Doptelet se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Doptelet se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže u Vás existuje riziko tvorby krevních sraženin v žilách nebo tepnách, nebo jestliže se krevní sraženiny vyskytly u členů Vaší rodiny.
- jestliže máte jiné onemocnění krve známé jako myelodysplastický syndrom (MDS); užívání přípravku Doptelet může MDS zhoršit.

Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin Vám může hrozit s věkem, nebo jestliže:

- jste museli dlouhou dobu ležet na lůžku
- máte nádorové onemocnění
- užíváte antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu
- jste nedávno prodělali operaci nebo utrpěli zranění
- máte vysokou nadváhu
- kouříte
- máte pokročilé chronické onemocnění jater.

Pokud se Vás týká některá z výše uvedených možností nebo si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Doptelet se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vyšetření krve na počet krevních destiček

Jestliže ukončíte užívání přípravku Doptelet, je pravděpodobné, že počet krevních destiček se sníží na hodnotu před léčbou nebo bude ještě nižší a vznikne riziko krvácení. K tomu může dojít během několika dní. Počet krevních destiček bude sledovat lékař a projedná s Vámi vhodná opatření.

Testy ke kontrole kostní dřeně

U osob, kteří mají problémy s kostní dření, by léky jako Doptelet mohly problémy zhoršit. Znamky změn kostní dřeně se mohou projevit jako neobvyklé výsledky krevních testů. Lékař může také během léčby přípravkem Doptelet provést vyšetření, pomocí kterého kostní dřeň přímo zkontroluje.

Děti a dospívající

Přípravek Doptelet nepodávejte osobám mladším 18 let. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku v této věkové skupině není známa.

Další léčivé přípravky a přípravek Doptelet

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Jestliže užíváte jiné léky k léčbě ITP, může být nutné, abyste jich během léčby přípravkem Doptelet užíval(a) nižší dávku nebo jejich užívání ukončil(a).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Podávání přípravku Doptelet se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Jestliže kojíte, poraďte se před užitím přípravku Doptelet se svým lékařem nebo lékárníkem. Tento přípravek může přecházet do mateřského mléka. Lékař Vám pomůže s rozhodnutím, zda přínos kojení vyváží případná rizika pro Vaše dítě během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek Doptelet ovlivní Vaši schopnost řídit dopravní prostředky, jezdit na kole nebo obsluhovat náradí a stroje.

Přípravek Doptelet obsahuje laktózu

Přípravek Doptelet obsahuje laktózu (typ cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Doptelet užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže máte chronické onemocnění jater a nízký počet krevních destiček, je třeba, aby Vám byl zákrok naplánován 5 až 8 dní po poslední dávce přípravku Doptelet.

Jestliže máte chronickou imunitní trombocytopenii, lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Doptelet máte užívat a jak často jej máte užívat.

Jaké množství přípravku užít

Jestliže máte chronické onemocnění jater a byl Vám naplánován invazivní zákrok

- Doptelet je k dispozici ve 20 mg tabletách. Obvyklá doporučená dávka přípravku je buď 40 mg (2 tablety) nebo 60 mg (3 tablety) denně po dobu 5 po sobě následujících dní.
- Vaše dávka bude záviset na počtu Vašich krevních destiček.
- Váš lékař nebo lékárník Vám řeknou, kolik tablet a kdy máte užívat.

Jestliže máte chronickou imunitní trombocytopenii

- Obvyklá doporučená zahajovací dávka je 20 mg (1 tableta) denně. Pokud užíváte některé další léky, může být nutná jiná zahajovací dávka.
- Váš lékař nebo lékárník Vám řeknou, kolik tablet a kdy máte užívat.
- Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš počet krevních destiček a dávku Vám upraví podle potřeby.

Užívání tohoto přípravku

- Tablety polykejte celé a užívejte je s jídlem ve stejnou dobu každý den, kdy užíváte přípravek Doptelet.

Jestliže máte chronické onemocnění jater a nízký počet krevních destiček

- Přípravek Doptelet začněte užívat 10 až 13 dní před plánovaným lékařským zákrokem.
- Váš lékař nebo lékárník Vám řeknou, kolik tablet a kdy máte užívat.

Jestliže máte chronickou imunitní trombocytopenii

- Váš lékař nebo lékárník Vám řeknou, kolik tablet a kdy máte užívat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Doptelet, než jste měl(a)

- Kontaktujte ihned svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Doptelet

- Zapomenutou dávku užijte, jakmile si vzpomenete, a další dávku pak užijte v obvyklou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Doptelet

Přípravek Doptelet užívejte tak dlouho, jak určí Váš lékař. Nepřestávejte přípravek Doptelet užívat, dokud Vám to nenařídí lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud zaznamenáte kterékoli z následujících nežádoucích účinků.

V souvislosti s léčbou přípravkem Doptelet byly u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater hlášeny následující nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- pocit únavy

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- nízký počet červených krvinek (anémie)
- krevní sraženina v portální žíle (krevní céva, která vede krev ze střev do jater), která může způsobit bolest horní části břicha nebo otok
- bolest kosti
- bolesti svalů
- horečka

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů odhadnout)

- alergické reakce, včetně otoku obličeje, jazyka a změn kůže, jako je vyrážka a svědění

V souvislosti s léčbou přípravkem Doptelet byly u dospělých pacientů s primární chronickou imunitní trombocytopenií hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Pocit únavy
- Bolest hlavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů, bolest paží nebo nohou
- Nepříjemné pocity nebo bolest kostí, svalů, vazů, šlach a nervů
- Pocit na zvracení (nauzea), průjem, zvracení, bolest břicha, větry/plynatost
- Závrať, nepříjemné pocity v hlavě, migréna
- Snížená chuť k jídlu
- Slabost
- Krvácení z nosu
- Kožní vyrážka, svědění, akné, červené skvrny na kůži
- Pocit brnění, píchání nebo necitlivosti často označovaný jako „mravenčení“
- Zvětšení sleziny
- Dušnost
- Zvýšený krevní tlak
- Snadná tvorba podlitin nebo krvácení (nízký počet krevních destiček)

Časté nežádoucí účinky, které se mohou objevit při vyšetření krve

- Zvýšená hladina tuku (cholesterol, triglyceridy)
- Zvýšená nebo snížená hladina cukru (glukózy) v krvi
- Zvýšená hladina jaterního enzymu (alaninaminotransferázy)
- Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy
- Zvýšená hladina gastrinu
- Snížený počet červených krvinek (anémie)
- Zvýšený nebo snížený počet krevních destiček

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zarudnutí, otok a bolest žil způsobené krevní sraženinou
- Bolest, otok a citlivost v jedné končetině (obvykle v lýtku) s teplou kůží v postižené oblasti (známky krevní sraženiny v hluboké žíle)
- Krevní sraženiny v žilách, které odvádí krev z mozku
- Zúžení krevních cév (vazokonstrikce)
- Náhlá dušnost, zvláště je-li doprovázena ostrou bolestí na hrudi a/nebo rychlým dýcháním, což by mohly být známky krevní sraženiny v plicích
- Ucpání nebo zúžení žíly, která přivádí krev do jater
- Mozková mrtvice nebo lehká mozková mrtvice
- Srdeční záchvat
- Nepravidelný srdeční rytmus
- Hemoroidy
- Rozšíření žil konečníku
- Zánět (otok) a infekce nosu, vedlejších nosních dutin, hrdla, mandlí nebo středního ucha (infekce horních cest dýchacích)
- Tvorba jizev v kostní dřeni
- Ztráta vody nebo tělních tekutin (dehydratace)
- Zvýšená chuť k jídlu, hlad
- Změny nálady
- Neobvyklé myšlení
- Změny chuti, čichu, sluchu a zraku
- Oční problémy, včetně podráždění, nepříjemných pocitů, svědění, otoku, slzení, citlivosti na světlo, rozmazaného vidění, poruchy vidění a ztráty zraku
- Bolest ucha
- Zvýšená citlivost na běžné zvuky
- Vykašlávání krve
- Ucpání nosu
- Bolest břicha, nepříjemné pocity nebo otok
- Zácpa
- Říhání
- Kyselý reflux (zpětný tok žaludeční kyseliny do jícnu)
- Pocit pálení nebo píchání v ústech
- Necitlivost v ústech, otok jazyka, problémy s jazykem
- Ztráta citlivosti
- Vypadávání vlasů
- Nežity
- Suchá kůže
- Tmavě fialové skvrny na kůži (prosakování krve z krevních cév, podlitiny)
- Nadměrné pocení
- Změny barvy kůže
- Svědivá vyrážka
- Podráždění kůže
- Neobvyklé projevy v oblasti kloubů
- Svalové křeče, svalová slabost
- Krev v moči
- Silné menstruační krvácení
- Bolest bradavky
- Bolest na hrudi
- Bolest
- Otok nohou nebo paží

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou objevit při vyšetření krve

- Bakterie v krvi
- Zvýšený počet bílých krvinek
- Snížení hladiny železa v krvi
- Zvýšení hladiny jaterního enzymu (aspartátaminotransferázy), neobvyklé výsledky jaterních testů

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů odhadnout)

- alergické reakce, včetně otoku obličeje, jazyka a změn kůže, jako je vyrážka a svědění

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Doptelet uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na každém blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Doptelet obsahuje

- Léčivou látkou je avatrombopagum. Jedna potahovaná tableta obsahuje avatrombopagum 20 mg ve formě avatrombopagi maleas.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Doptelet obsahuje laktózu“), mikrokrystalická celulóza [E460(i)], krospovidon typu B [E1202], koloidní bezvodý oxid křemičitý [E551], magnesium-stearát [E470b].
Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol [E1203], mastek [E553b], makrogol 3350 [E1521], oxid titaničitý [E171], žlutý oxid železitý [E172].

Jak přípravek Doptelet vypadá a co obsahuje toto balení

Doptelet 20 mg potahované tablety jsou světle žluté kulaté tablety zaoblené na horní i dolní straně s označením „AVA“ vyraženým na jedné straně a „20“ na druhé.

Tablety jsou dodávány v krabičce obsahující jeden nebo dva hliníkové blistry. Jeden blister obsahuje buď 10 nebo 15 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

Výrobce

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
Stockholm
112 51
Švédsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.